

## ВПЛИВ ТЕСТОСТЕРОНУ НА ЖОВЧНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД ЖОВЧІ САМЦІВ ЩУРІВ

Ефекти андрогенів на метаболічні перетворення та секрецію специфічних компонентів жовчі – холатів лишаються недостатньо вивченими. З огляду на значні міжстатеві відмінності в жовчоутворенні та жовчовиділенні метою роботи стало дослідження ефектів тестостерону на жовчнокислотний склад жовчі самців щурів. У гострих дослідах у щурів самців (0,18-0,27 кг,  $n=12$ ), які знаходилися під тіопенталовим наркозом (60 мг/кг), канюлювали жовчну протоку, а після взяття першої півгодинної проби (вихідний рівень), вводили тестостерону пропіонат (0,7 мг/кг, внутрішньопортально). Після чого збирали наступні 5 півгодинних проб печінкового секрету в яких методом тонкошарової хроматографії, модифікованим в нашій лабораторії визначали концентрації окремих фракцій холатів: таурохолевої, таурохенодезоксихолевої і тауродезоксихолевої, глікохолевої, глікохенодезоксихолевої і глікодезоксихолевої, холевої, хенодезоксихолевої і дезоксихолевої кислот. Тестостерон при внутрішньопортальному одноразовому введенні у дозі 0,7 мг/кг щурам самцям у гострому досліді виявляє двофазний вплив на вміст у жовчі кон'югованих глікохенодезоксихолевої і глікодезоксихолевої та вільних хенодезоксихолевої і дезоксихолевої жовчних кислот. Спочатку, одразу після введення гормону концентрація цих холатів зростає, а наприкінці досліді (через 2,5 години після введення тестостерону) їх вміст у жовчі зменшується порівняно із контрольними величинами. Концентрація жовчних кислот інших фракцій суттєво зменшувалася через 2-2,5 години після введення гормону. Найістотніше зниження вмісту холатів у жовчі самців щурів після внутрішньопортального введення тестостерону виявлено в пробі жовчі, зібраній впродовж останнього півгодинного проміжку гострого досліді, тобто через 2-2,5 години після введення гормону. А саме, концентрація таурохолату зменшувалася на 19,2 % ( $p<0,01$ ), дигідроксихоланових таурокон'югатів – на 22,6 % ( $p<0,01$ ), глікохолату – на 40 % ( $p<0,01$ ), дигідроксихоланових глікокон'югатів – на 29,9 % ( $p<0,01$ ), холевої кислоти – на 20,5 % ( $p<0,05$ ), хенодезоксихолевої і дезоксихолевої кислот – на 41,4 % ( $p<0,01$ ).

**Ключові слова:** тестостерон, жовч, жовчні кислоти.

**Постановка проблеми. Аналіз останніх публікацій.** Серед усіх андрогенів тестостерон найвідоміший і, можливо, найважливіший через його зв'язок з патогенезом багатьох захворювань, зокрема метаболічного синдрому, цукрового діабету 2 типу, серцево-судинних патологій [1, 2, 3, 4]. Конкретні механізми того, як тестостерон функціонує в нормі та при патології, однак, залишаються достатньо не з'ясованими. Незважаючи на багато повідомлень, що вказують на вплив статевих стероїдних гормонів на функціонування печінки, серця і м'язів, досі є суперечливими дані, що стосуються наслідків дії андрогенів на перебіг фізіолого-біохімічних процесів вище згаданих органів [5]. Тестостерон контролює експресію важливих регуляторних білків гліколізу, синтезу глікогену і ліпідів та перетворення холестеролу [2]. Ефекти тестостерону на різні тканини відрізняються залежно від регуляторної дії на них інсуліну, а тестостерон у свою чергу впливає на чутливість тканин до інсуліну [2, 3]. Ключову роль у перебігу метаболічних процесів у організмі відіграє печінка. Вона високо чутлива до регуляторної дії статевих стероїдів, перш за все естрогенів, які регулюють численні обмінні процеси в її клітинах, впливають на проліферацію клітин печінки та змінюють жовчосекреторну функцію [6, 7, 8]. Відомі ефекти андрогенів на печінку можна умовно поділити на дві групи: зміни проліферації та росту різних клітинних популяцій цього органу [9, 10] та регуляція обміну речовин [1, 11]. Відмінності у рівні тестостерону в крові обумовлюють різну ступінь ризику жирового переродження печінки, неалкогольного гепатиту, цирозу, гепатоцелюлярної карциноми

[1, 12, 13, 14]. Слід зауважити, що холангіоцити – епітеліальні клітини жовчних проток, можуть бути джерелом "власного печінкового" тестостерону [9, 15].

Жовчоутворення це комплексний фізіолого-біохімічний процес, що включає біосинтез, біотрансформацію і трансмембранний та трансцелюлярний транспорт різних органічних і неорганічних компонентів жовчі й води, і знаходиться під регуляторним контролем багатьох гормонів [16]. Ефекти андрогенів на метаболічні перетворення та секрецію специфічних компонентів жовчі – холатів лишаються недостатньо вивченими. З огляду на значні міжстатеві відмінності в жовчоутворенні та жовчовиділенні **метою** нашої роботи стало дослідження ефектів тестостерону на жовчнокислотний склад жовчі самців щурів.

### Методи

У гострих дослідах на щурах самцях (0,18-0,27 кг,  $n=12$ ), які знаходилися під тіопенталовим наркозом (60 мг/кг), канюлювали жовчну протоку і після відбору першої півгодинної проби (вихідний рівень) тваринам вводили тестостерону пропінат (0,7 мг/кг, внутрішньопортально) і збирали наступні 5 півгодинних проб печінкового секрету. Із показниками вихідного рівня порівнювали всі наступні зразки жовчі, що були зібрані після введення гормону, або фізіологічного розчину у контрольній групі дослідів. Середню об'ємну швидкість секреції жовчі розраховували як об'єм (мкл) печінкового секрету, виділений за 1 хв 1 г печінки тварини.

У жовчі методом тонкошарової хроматографії, модифікованим у нашій лабораторії визначали концентрації окремих фракцій холатів: таурохолевої, таурохенодезоксихолевої і тауродезоксихолевої, глікохолевої, глікохенодезоксихолевої і глікодезоксихолевої, холевої, хенодезоксихолевої і дезоксихолевої кислот [17]. За значеннями концентрацій кон'югованих та вільних холатів розраховували коефіцієнти кон'югації (співвідношення суми кон'югованих жовчних кислот до суми вільних) та гідроксилування (співвідношення суми тригідроксихоланових жовчних кислот до суми дигідроксихоланових) жовчних кислот [18].

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакету Statistica 7.0 (Stat Soft, США) з врахуванням критерію t-Ст'юдента. Нормальність розподілу даних оцінювали за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Статистично значущими вважали відмінності при  $p<0,05$  [19, 20].

### Результати та обговорення

Виявлено, що після внутрішньопортального введення тестостерону пропінату середня об'ємна швидкість секреції жовчі поступово знижувалася впродовж всього експерименту, але впродовж двох годин після введення гормону цей показник не досягав статистично значимої відмінності порівняно із вихідним рівнем секреції. Лише впродовж останнього півгодинного проміжку експерименту середня об'ємна швидкість секреції жовчі статистично значимо зменшувалася до  $1,41\pm0,22$  мкл/хв·г<sub>печінки</sub>, тобто на 15,6 % ( $p<0,01$ ) порівняно із вихідним рівнем секреції у першому півгодинному проміжку ( $1,67\pm0,43$  мкл/хв·г<sub>печінки</sub>). Однак, таке зниження швидкості секреції жовчі статистично значимо не відзначилося на об'ємі виділеної за півгодини жовчі, який складав у останній півгодинній пробі  $334\pm78,65$  мкл, порівняно із  $354,2\pm62,25$  мкл.

У жовчі зібраній впродовж півгодини після введення тестостерону не спостерігається істотних статистично значимих змін концентрації таких кон'югованих холатів як таурохолева, глікохолева, таурохенодезоксихолева і тауродезоксихолева кислоти. Концентрація глікохенодезоксихолевої і глікодезоксихолевої кислот у жовчі самців через півгодини після одноразового внутрішньопортального введення тестостерону пропінату збільшилася з  $23,00\pm4,28$  мг% на вихідному рівні до  $35,72\pm4,12$  мг%, тобто на 55,3% ( $p<0,01$ ) (табл. 1).

Таблиця 1

Концентрація кон'югованих жовчних кислот у жовчі щурів-самців (мг%) у контролі (2 мл фізіологічного розчину / кг) (n=6) та після внутрішньопортального введення тестостерону пропіонату (0,7 мг/кг) (n=6), M±SD.

проби жовчі	серія дослідів	фракції кон'югованих жовчних кислот			
		таурохолева кислота	таурохенодезоксиколева+тауродезоксиколева кислоти	глікохолева кислота	глікохенодезоксиколева+глікодезоксиколева кислоти
1	контроль	180,83±11,88	103,09±8,28	141,77±13,82	23,57±6,23
	тестостерон	<b>163,43±20,72</b>	<b>91,17±8,06</b>	<b>143,15±16,29</b>	<b>23,00±4,28</b>
внутрішньопортальне введення самцям фізіологічного розчину або тестостерону пропіонату					
2	контроль	178,99±10,18	104,46±8,49	143,99±8,42	21,94±4,54
	тестостерон	<b>170,70±21,95**</b>	<b>96,22±9,55*</b>	<b>147,05±10,52</b>	<b>35,72±4,12**</b>
3	контроль	175,66±9,72	99,77±8,50	137,20±9,16	20,79±5,01
	тестостерон	<b>169,45±18,74**</b>	<b>95,35±6,13</b>	<b>148,43±11,38</b>	<b>29,15±2,87*</b>
4	контроль	173,03±10,03	95,86±10,37	132,49±11,64	20,44±4,19
	тестостерон	<b>161,20±18,80</b>	<b>87,08±7,02</b>	<b>139,83±15,16</b>	<b>27,62±5,44</b>
5	контроль	166,00±10,79	92,79±9,64	122,73±16,12	19,13±4,09
	тестостерон	<b>154,43±12,40</b>	<b>75,20±11,11*</b>	<b>120,85±26,49</b>	<b>21,92±5,77</b>
6	контроль	161,87±11,40	89,75±7,97	122,13±16,06	17,42±3,70
	тестостерон	<b>131,02±12,21**</b>	<b>70,52±10,50**</b>	<b>85,82±19,96**</b>	<b>16,13±0,88**</b>

Примітки: \* p<0,05; \*\* p<0,01\* порівняно із контролем; 2 - 6 – півгодинні проби після введення досліджуваних сполук.

В наступній 30-ти хвилинній пробі жовчі також виявлено більший вміст глікохенодезоксиколевої і глікодезоксиколевої кислот: до 29,15±2,87 мг%, тобто на 26,74% (p<0,05). Третя проба жовчі характеризувалася зменшенням вмісту концентрацій кон'югованих жовчних кислот порівняно з попередньою пробою. Хоча концентрація таурохолевої, глікохолевої, таурохенодезоксиколевої і тауродезоксиколевої й глікохенодезоксиколевої і глікодезоксиколевої кислот лишається дещо вищою від вихідного рівня. В передостанній пробі жовчі зібраної під час гострого досліду вміст таурохенодезоксиколевої і тауродезоксиколевої кислот зменшився до 75,20±11,11 мг%, тобто на 17,5 % (p<0,05) порівняно з вихідним рівнем (91,17±8,06 мг%). В останній пробі жовчі спостерігалася значне зниження концентрації таурохолевої кислоти відносно вихідного рівня на 19,8% (p<0,01), тобто з 163,43±20,72 мг% до 131,02±12,21 мг%. Концентрація таурохенодезоксиколевої і тауродезоксиколевої кислот зменшилася на 22,6% (p<0,01), тобто з 91,17±8,06 мг% у вихідному рівні до 70,52±10,50 мг%. Вміст глікохолевої кислоти відрізняється від вихідного рівня на 40 % (p<0,01), тобто зменшився з 143,15±16,29 мг% до 85,82±19,96 мг%. А концентрація глікохенодезоксиколевої і глікодезоксиколевої кислот знизилася з 23,00±4,28 мг% у вихідному рівні до 16,13±0,88мг%, тобто на 29,9 % (p<0,01) (табл. 1).

Отже, після внутрішньопортального введення тестостерону пропіонату у ворітну вену печінки щурів самців, спостерігалася двофазна зміна концентрації дигідроксиколанових глікохолатів (глікохенодезоксиколевої і глікодезоксиколевої

кислот): від збільшення на 55,3% порівняно з вихідним рівнем до зниження на 29,9% відносно вихідного рівня у останній півгодинній пробі жовчі. Що стосується інших фракцій кон'югованих жовчних кислот, то підвищення їх вмісту у жовчі не спостерігалось взагалі, а найменша їх концентрація (відносно вихідного рівня) відмічена в останній пробі жовчі. Слід зазначити, що концентрація таурохолевої кислоти істотно зменшилася тільки в останній пробі жовчі, тобто через дві з половиною години після введення тестостерону.

Що стосується концентрації вільних жовчних кислот, то у жовчі зібраній у перші півгодини після введення тестостерону пропіонату внутрішньопортально самцям щурів спостерігалось наступне: концентрація холевої кислоти відрізнялася від вихідного рівня на 35,7%, тобто збільшилася з  $21,92 \pm 4,76$  мг% до  $29,75 \pm 3,75$  мг%, а концентрація хенодезоксихолевої і дезоксихолевої кислот збільшилася на 35,9 % ( $p < 0,05$ ) відносно вихідного рівня, тобто з  $10,28 \pm 1,50$  мг% до  $13,97 \pm 1,56$  мг% (табл. 2).

У наступних двох пробах жовчі не виявлено істотних статистично значимих змін концентрації вільних (некон'югованих) холатів. Передостання проба характеризувалася значним зменшенням вмісту холевої кислоти з  $21,92 \pm 4,76$  мг% у вихідному зразку жовчі до  $17,03 \pm 2,57$  мг%, тобто на 22,3%, а хенодезоксихолевої і дезоксихолевої кислот на 25,3% ( $p < 0,01$ ). В останній пробі концентрація холевої кислоти відрізнялася від вихідного на 20,5%, зменшившись від  $21,92 \pm 4,76$  мг% до  $17,42 \pm 2,35$  мг%, а вміст хенодезоксихолевої і дезоксихолевої кислот знизився на 41,4% ( $p < 0,01$ ), тобто з  $10,28 \pm 1,50$  мг% до  $6,02 \pm 1,33$  мг% (табл. 2).

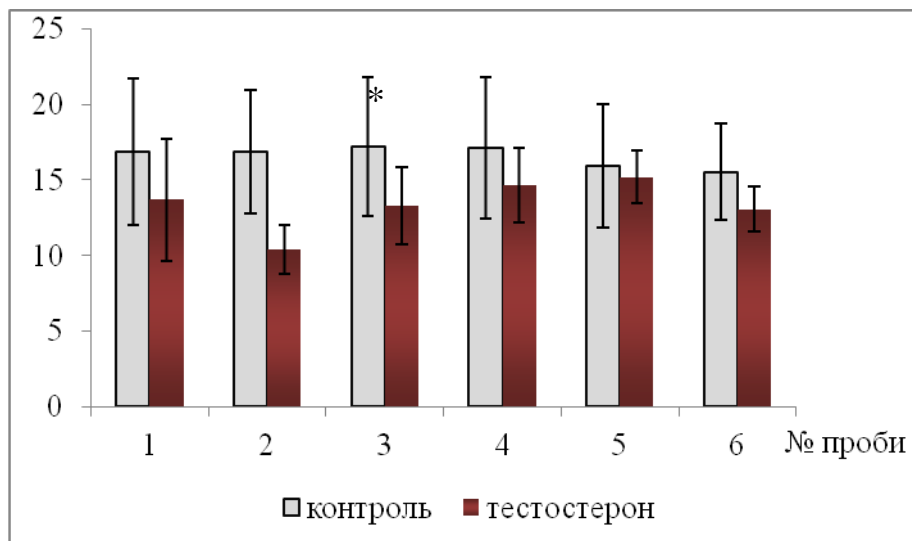
Таблиця 2

Концентрація вільних жовчних кислот у жовчі щурів-самців (мг%) у контролі (2 мл фізіологічного розчину / кг) ( $n=6$ ) та після внутрішньопортального введення тестостерону пропіонату (0,7 мг/кг) ( $n=6$ ),  $M \pm SD$

проби жовчі	серія дослідів	фракції вільних жовчних кислот	
		холева кислота	хенодезоксихолева+дезоксихолева кислоти
1	контроль	$19,87 \pm 4,77$	$8,34 \pm 1,98$
	<b>тестостерон</b>	<b><math>21,92 \pm 4,76</math></b>	<b><math>10,28 \pm 1,50</math></b>
внутрішньопортальне введення фізіологічного розчину (контроль) або тестостерону пропіонату			
2	контроль	$19,84 \pm 4,27$	$7,89 \pm 1,32$
	<b>тестостерон</b>	<b><math>29,75 \pm 3,75</math></b>	<b><math>13,97 \pm 1,56^*</math></b>
3	контроль	$18,89 \pm 4,45$	$7,54 \pm 1,19$
	<b>тестостерон</b>	<b><math>23,20 \pm 3,17</math></b>	<b><math>10,72 \pm 1,93</math></b>
4	контроль	$18,49 \pm 4,19$	$7,37 \pm 1,09$
	<b>тестостерон</b>	<b><math>19,70 \pm 2,46</math></b>	<b><math>8,97 \pm 0,98</math></b>
5	контроль	$18,71 \pm 3,84$	$7,41 \pm 0,85$
	<b>тестостерон</b>	<b><math>17,03 \pm 2,57</math></b>	<b><math>7,68 \pm 0,58^{**}</math></b>
6	контроль	$18,33 \pm 3,24$	$7,40 \pm 0,83$
	<b>тестостерон</b>	<b><math>17,42 \pm 2,35</math></b>	<b><math>6,02 \pm 1,33^{**}</math></b>

Примітки: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ \* порівняно із показниками контролем; 2 - 6 – півгодинні проби після введення сполук, ефекти яких досліджуються.

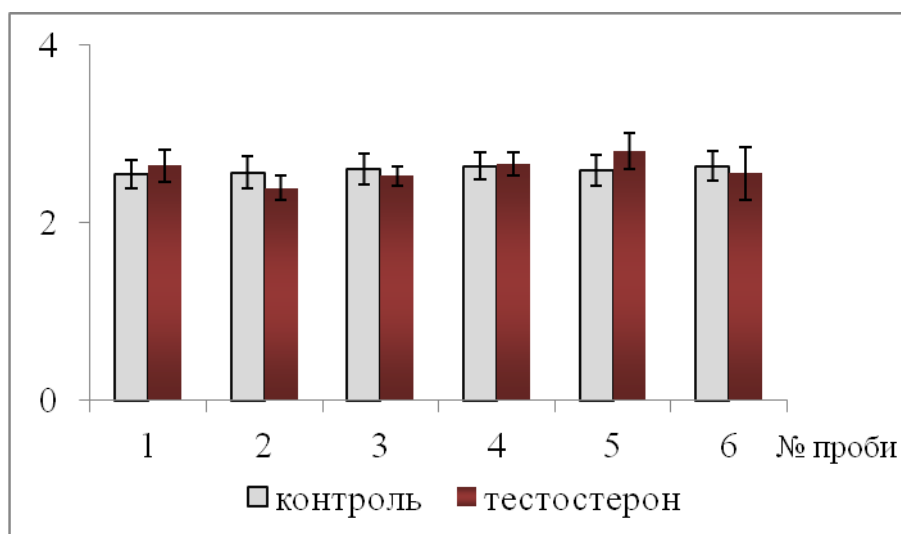
Таким чином, з одержаних результатів дослідження слідує, що під впливом тестостерону пропіонату істотно змінюється концентрація вільних та кон'югованих жовчних кислот. За нашими розрахунками для жовчі отриманої впродовж півгодини після введення тестостерону коефіцієнт кон'югації, який відображає співвідношення кон'югованих холатів до вільних, статистично значимо зменшується, що може свідчити про гальмівний вплив гормону на процеси кон'югації жовчних кислот. У наступних пробах жовчі до кінця дослідження не виявлено істотних змін коефіцієнта кон'югації (рис. 1).



**Рис. 1.** Коефіцієнт кон'югації жовчних кислот для жовчі контрольної групи тварин (1 мл/кг фізіологічного розчину, внутрішньопортально) і у тварин при дії тестостерону пропіонату (0,7 мг/кг, внутрішньопортально).

Примітка: \*  $p < 0,05$  порівняно із контролем.

Коефіцієнт гідроксилювання жовчних кислот, розрахований за показниками щурів, які отримували внутрішньопортально тестостерон не зазнав статистично значимих змін порівняно з контролем (рис. 2).



**Рис. 2.** Коефіцієнт гідроксилювання жовчних кислот для жовчі контрольної групи тварин (1 мл/кг фізіологічного розчину, внутрішньопортально) і у тварин при дії тестостерону пропіонату (0,7 мг/кг, внутрішньопортально).

Примітка: \*  $p < 0,05$  порівняно із контролем.

Отже, при внутрішньопортальному введенні у використаній нами дозі гормон не виявляв суттєвого впливу на процеси гідроксилування холатів.

### Висновки

1. Тестостерон при внутрішньопортальному одноразовому введенні у дозі 0,7 мг/кг щурам самцям у гострому досліді виявляє двофазний вплив на вміст у жовчі глікохенодезоксихолевої і глікодезоксихолевої та хенодезоксихолевої і дезоксихолевої жовчних кислот. Спочатку, одразу після введення гормону концентрація цих холатів зростає, а наприкінці досліді (через 2-2,5 години після введення тестостерону) їх вміст у жовчі зменшується порівняно із контрольними величинами.

2. Концентрації таурохолевої, таурохенодезоксихолевої і тауродезоксихолевої, глікохолевої та холевої кислот суттєво зменшувалися через 2-2,5 години після введення гормону. Найістотніше зниження вмісту холатів у жовчі самців щурів після внутрішньопортального введення тестостерону виявлено в пробі жовчі, зібраній впродовж останнього півгодинного проміжку гострого досліді, тобто через 2-2,5 години після введення гормону. А саме, концентрація таурохолату зменшувалася на 19,2% ( $p < 0,01$ ), дигідроксихоланових таурокон'югатів – на 22,6 % ( $p < 0,01$ ), глікохолату – на 40% ( $p < 0,01$ ), дигідроксихоланових глікокон'югатів – на 29,9% ( $p < 0,01$ ), холевої кислоти – на 20,5% ( $p < 0,05$ ), хенодезоксихолевої і дезоксихолевої кислот – на 41,4% ( $p < 0,01$ ).

### Література

1. Cai Z. Effect of testosterone deficiency on cholesterol metabolism in pigs fed a high-fat and high-cholesterol diet / Z. Cai, H. Xi, X. Jiang et al. // *Lipids Health Dis.* – 2015 Mar 7;14:18. doi: 10.1186/s12944-015-0014-5
2. Kelly D. M. Testosterone: a metabolic hormone in health and disease / D. M. Kelly, T. H. Jones // *J. Endocrinol.* – 2013. – V 217, № 3. – P. R25-45.
3. Rao P. M. Testosterone and insulin resistance in the metabolic syndrome and T2DM in men / P. M. Rao, D. M. Kelly, T. H. Jones // *Nat Rev Endocrinol.* – 2013. – V 8. – P. 479-493.
3. Fernández-Miró M. Testosterone deficiency, metabolic syndrome and diabetes mellitus / M. Fernández-Miró, J. J. Chillarón, J. Pedro-Botet // *Med Clin (Barc).* – 2016. – V 146, № 2. – P. 69-73.
4. Eshghjoo S. The Effects of Testosterone on Serum CPK Level in Male Rats / S. Eshghjoo, R. Ahmadi and other // *International Conference on Food, Biological and Medical Sciences (FBMS-2014)* Jan. 28-29. Bangkok (Thailand). – 2014. – P. 82-83.
5. de Vries H. A. Evidence that estrogen receptors play a limited role in mediating enhanced recovery of bile flow in female rats in the acute phase of liver ischemia reperfusion injury / H. A. de Vries, A. F. Ponds, V. B. Nieuwenhuijs, A. Morphet, T. R. Padbury, G. J. Barritt // *Ann Hepatol.* – 2013. – V 12(1). – P. 130-137.
6. Ruiz M. L. Induction of hepatic multidrug resistance-associated protein 3 by ethynylestradiol is independent of cholestasis and mediated by estrogen receptor / M. L. Ruiz, J. P. Rigalli, A. Arias et al. // *Drug Metab Dispos.* – 2013. – V 41(2). – P. 275-280.
7. Zucchetti A. E. Hormonal modulation of hepatic cAMP prevents estradiol 17 $\beta$ -D-glucuronide-induced cholestasis in perfused rat liver / A. E. Zucchetti, I. R. Barosso, A. C. Boaglio et al. // *Dig Dis Sci.* – 2013. – V 58(6). – P. 1602-1614.
8. Jensen K. Autocrine regulation of biliary pathology by activated cholangiocytes / K. Jensen, M. Marziani, K. Munshi et al. // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2012. – V 302 №5. – P. G473–G483.
9. Yang F. Castration inhibits biliary proliferation induced by bile duct obstruction: novel role for the autocrine trophic effect of testosterone / F. Yang, S. Priester, P. Onori et al // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2011. – V 301. – № 6. – P. G981-991.
10. Rato L. Testicular Metabolic Reprogramming in Neonatal Streptozotocin-Induced Type 2 Diabetic Rats Impairs Glycolytic Flux and Promotes Glycogen Synthesis / L. Rato, M. G. Alves, T. R. Dias, J. E. Cavaco, P. F. Oliveira // *J Diabetes Res.* – 2015;2015:973142. doi: 10.1155/2015/973142. Epub 2015 May 12.
11. Kim S. A low level of serum total testosterone is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease / S. Kim, H. Kwon, J. H. Park et al // *BMC Gastroenterol.* – 2012. – № 12. – P. 69.
12. Ma W. L. Androgen receptor roles in hepatocellular carcinoma, fatty liver, cirrhosis and hepatitis / W. L. Ma, H. C. Lai, S. Yeh, X. Cai, C. Chang // *Endocr Relat Cancer.* – 2014. – V 21, № 3. – P. R165-182.
13. Nikolaenko L. Testosterone replacement ameliorates nonalcoholic fatty liver disease in castrated male rats / L. Nikolaenko, Y. Jia, C. Wang et al. // *Endocrinology.* – 2014. – V 155(2) – P. 417-428.

14. Franchitto A. Recent advances on the mechanisms regulating cholangiocyte proliferation and the significance of the neuroendocrine regulation of cholangiocyte pathophysiology / A. Franchitto, P. Onori, A. Renzi et al. // *Ann Transl.* – 2013. – V 1(3). – P. 27 doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2012.10.03
15. Boyer J. L. Bile Formation and Secretion / J. L. Boyer // *Compr Physiol.* – 2013. – V 3(3). – P. 1035–1078.
16. Способ определения желчных кислот в биологических жидкостях: А.с.4411066/14 СССР, МБИ G 01 N 33/50/ С. П. Весельский, П. С. Лященко, И. А. Лукьяненко (СССР). – №1624322; Заявлено 25.01.1988; Опубл. 30.01.1991, Бюл. № 4.
17. Ганиткевич Я. В. Исследование желчи. Биохимические и биофизические методы / Я. В. Ганиткевич, Я. И. Карбач. – К.: Вища школа, 1985. – 136 с.
18. Філімонова Н. Б. Статистичний аналіз даних відповідно до засад науково обґрунтованої медицини. Первинний аналіз кількісних даних, подання результатів експерименту / Н. Б. Філімонова, І. О. Філь, Т. С. Михайлова // *Медицина залізничного транспорту України.* – 2004. – № 4. – С. 30–38.
19. Філімонова Н. Б. Статистичний аналіз даних відповідно до засад науково обґрунтованої медицини. Порівняння груп за кількісними показниками / Н. Б. Філімонова, І. О. Філь // *Медицина транспорту України.* – 2005. – № 4. – С. 86–93.

# References

1. Cai, Z., Xi, H., Jiang, X. et al. (2015). Effect of testosterone deficiency on cholesterol metabolism in pigs fed a high-fat and high-cholesterol diet (*Lipids Health Dis*).
2. Kelly, D. M. & Jones, T. H. (2013). Testosterone: a metabolic hormone in health and disease (*J. Endocrinol*).
3. Rao, P. M., Kelly, D. M., Jones, T. H. (2013). Testosterone and insulin resistance in the metabolic syndrome and T2DM in men (*Nat Rev Endocrinol*).
4. Fernández-Miró, M., Chillarón, J. J., Pedro-Botet, J. (2016) Testosterone deficiency, metabolic syndrome and diabetes mellitus (*Med Clin (Barc)*).
5. Eshghjoo, S. & Ahmadi, R. (2014). The Effects of Testosterone on Serum CPK Level in Male Rats (*International Conference on Food, Biological and Medical Sciences*).
6. de Vries, H. A., Ponds, A. F., Nieuwenhuijs, V. B. (2013). Evidence that estrogen receptors play a limited role in mediating enhanced recovery of bile flow in female rats in the acute phase of liver ischemia reperfusion injury (*Ann Hepatol*).
7. Ruiz, M. L., Rigalli, J. P., Arias, A. et al. (2013). Induction of hepatic multidrug resistance-associated protein 3 by ethynylestradiol is independent of cholestasis and mediated by estrogen receptor (*Drug Metab Dispos*).
8. Zucchetti, A. E., Barosso, I. R., Boaglio, A. C. et al. (2013). Hormonal modulation of hepatic cAMP prevents estradiol 17 $\beta$ -D-glucuronide-induced cholestasis in perfused rat liver (*Dig Dis Sci*).
9. Jensen, K., Marziani, M., Munshi, K. et al. (2012). Autocrine regulation of biliary pathology by activated cholangiocytes (*Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*).
10. Yang, F., Priester, S., Onori, P. et al. (2011). Castration inhibits biliary proliferation induced by bile duct obstruction: novel role for the autocrine trophic effect of testosterone (*Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*).
11. Rato, L., Alves, M. G., Dias, T. R. et al. (2015). Testicular Metabolic Reprogramming in Neonatal Streptozotocin-Induced Type 2 Diabetic Rats Impairs Glycolytic Flux and Promotes Glycogen Synthesis (*J Diabetes Res*).
12. Kim, S., Kwon, H., Park, J. H. et al. (2012). A low level of serum total testosterone is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease (*BMC Gastroenterol*).
13. Ma, W. L., Lai, H. C., Yeh, S. et al. (2014). Androgen receptor roles in hepatocellular carcinoma, fatty liver, cirrhosis and hepatitis (*Endocr Relat Cancer*).
14. Nikolaenko, L., Jia, Y., Wang, C. et al. (2014). Testosterone replacement ameliorates nonalcoholic fatty liver disease in castrated male rats (*Endocrinology*).
15. Franchitto. A., Onori, P., Renzi, A. et al. (2013). Recent advances on the mechanisms regulating cholangiocyte proliferation and the significance of the neuroendocrine regulation of cholangiocyte pathophysiology (*Ann Transl*).
16. Boyer, J. L. (2013). Bile Formation and Secretion (*Compr Physiol*).
17. Veselskiy, S. P., Liashchenko, P. S., Lukyanenko, I. A. (1991). A method of determining bile acids in biological fluids: A.s.4411066/14 USSR, MBI G 01 N 33/50. (in Russ.)
18. Ganitkevich, J. V. & Karbach, J. I. (1985). Investigation of bile. Biochemical and biophysical methods. Vyshcha shkola (High school), 136. (in Russ.)
20. Filimonova, N. B., Fil, I. O., Mikhailova, T. S. (2004). Statistical analysis of data pursuant to the science-based medicine. Initial analysis of quantitative data, experimental results presentation. *Medytsyna zaliznychnoho transportu Ukrayiny (Medicine Railway Transport of Ukraine)*, 4, 30-38. (in Ukr.)
21. Filimonova, N. B. & Fil, I. O. (2005). Statistical analysis of data pursuant to the science-based medicine. Comparison groups in quantitative terms. *Medytsyna transportu Ukrayiny (Medicine Transport of Ukraine)*, 4, 86-93. (in Ukr.)

**Summary. Chernuha I. S., Reshetnik E. M., Nurishchenko N. E., Veselsky S. P. Effects of testosterone on bile acid composition of bile male rats**

**Introduction.** Androgens, particularly testosterone, are well known regulators of metabolic processes in the organism. Testosterone affects carbohydrate and lipid metabolism in liver cells. The risk of fatty liver and nonalcoholic hepatitis, cirrhosis, hepatocellular carcinoma depends on the level of testosterone in the blood. The mechanisms of the effects of testosterone in normal and pathological conditions are not sufficiently clarified. In particular the effects of androgens on the metabolic transformation and secretion of specific components of bile – bile acids remain poorly understood. It is known the significant differences in bile formation and biliary excretion in individuals of different sexes. **Purpose.** The main aim of our research was to study effects of testosterone on the bile acids composition of bile in male rats.

**Methods.** Bile duct cannulated in acute experiments on male rats (0,18-0,27 kg,  $n = 12$ ). Rats were under sodium thiopental anesthesia (60 mg / kg) in acute experiments. Testosterone propionate (0,7 mg / kg, intraportal) injected after taking the first half-hour sample of bile (baseline). The next five half-hour bile samples collected after administration of testosterone. In each sample of bile concentration of separate bile acids fractions were determined using modified in our laboratory TLC method. Separate bile acids fractions that were used in our work are: conjugated bile acids (taurocholate, taurochenodeoxycholate and taurodeoxycholate, glycocholate, glycochenodeoxycholate and glycodeoxycholate) and free bile acids (cholate, chenodeoxycholate and deoxycholate).

**Results.** It was found that testosterone propionate caused a biphasic effect on the content of conjugated (glycochenodeoxycholate and glycodeoxycholate) and free (chenodeoxycholate and deoxycholate) bile acids in the bile of male rats. First, this bile acids concentration increased (compared with control values) immediately after the testosterone propionate introduction. So concentration of this specific bile components in the liver secret decreased (compared with control values) after 2,5 hours after administration of hormone. The concentration of other fractions of bile acids decreased significantly after 2-2,5 hours after hormone. The most significant reduction of cholates in male rats bile founded in bile sample collected in the last half-hour interval acute experiment (two hours after intraportal hormone administration). Taurocholic acid concentration decreased by 19,2% ( $p < 0,01$ ), taurochenodeoxycholic and taurodeoxycholic – by 22,6% ( $p < 0,01$ ), glycocholic – 40% ( $p < 0,01$ ), glycochenodeoxycholic and glycodeoxycholic – by 29,9% ( $p < 0,01$ ), cholic acid – by 20,5% ( $p < 0,05$ ), and chenodeoxycholic and deoxycholic acids – on 41,4% ( $p < 0,01$ ).

**Originality.** We have found that concentration of the conjugated and free bile acids in the bile of male rats significantly change under the influence of the testosterone propionate. It was established that hormone (single intraportal injection in acute experiment) had an inhibitory effect on the process of conjugation of bile acids (bile acids conjugation). But testosterone propionate didn't influenced on bile acids hydroxylation in the liver of male rats. Thus, in our experiments testosterone affects the content of all studied fractions of the bile acids in the bile of male rats. Mechanisms of testosterone action secretion of bile acids require further research.

**Conclusion.** Testosterone propionate (0,7 mg / kg, intraportal single dose in acute experiment) reveals a biphasic effect on the content of the glycochenodeoxycholic, glycodeoxycholic, chenodeoxycholic and deoxycholic acids in the male rats bile. Immediately after the introduction of the hormone concentration of the bile acids increases and at the end of the experiment (after 2-2,5 hours after administration of testosterone) their content in the bile is reduced compared to the control rats. Concentrations of the taurocholic, taurochenodeoxycholic, taurodeoxycholic, glycocholic, cholic acids in male rats bile decreased after 2-2,5 hours after hormone introduction. The most significant decreasing of the bile acids concentration in the male rats bile was found in the bile sample collected in the last half-hour interval acute experiment, ie 2-2,5 hours after testosterone propionate administration.

**Key words:** testosteron, bile, bile acids.

**Київський національний університет імені Тараса Шевченка, м. Київ**

Одержано редакцією 08.07.2015  
Прийнято до публікації 05.10.2016